



## Farklı İndüktif Etkilere Sahip Yan Gruplar İçeren Naftalimit Türevlerinin DNA Bağlanma Aktivitelerinin Belirlenmesi

Ufuk YILDIZ<sup>1</sup>, Fatma ÖZLEMİŞ<sup>1</sup>, Melek ÜNAL<sup>1</sup> ve Güldan AYDIN<sup>1</sup>

How to cite: Yıldız, U., Özlemiş, F., Ünal, M., & Aydın, G. (2024). Farklı indüktif etkilere sahip yan gruplar içeren naftalimit türevlerinin DNA bağlanma aktivitelerinin belirlenmesi. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(1), 145-153. <https://doi.org/10.33484/sinopfbid.1377778>

### Araştırma Makalesi

#### Sorumlu Yazar

Ufuk YILDIZ

ufukyildiz@beun.edu.tr

#### Yazarlara ait ORCID

U.Y: 0000-0002-0419-0011

F.Ö: 0009-0008-4017-5063

M.Ü: 0009-0003-1200-5765

G.A: 0009-0009-8962-869X

Received: 19.10.2023

Accepted: 04.05.2024

### Öz

Naftalimit türevleri, son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu doğrultuda yeni türevlerin DNA etkileşim yollarının belirlenmesi ve literatüre kazandırılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada farklı yan gruplar içeren naftalimit türevlerinin DNA etkileşimleri incelenmiştir. UV titrasyonu ile bağlanma türünün interkalasyon olduğu anlaşılmıştır. Etidyumbromür ile yarışmalı floresans deneyleri gerçekleştirilerek bağlanma türü hakkında daha kesin bilgiler elde edilmiştir. Bileşiklerin plazmid DNA üzerinde gerçekleştirdikleri form değişiklikleri agaroz jel elektroforez yöntemiyle incelenmiş ve aktif konsantrasyona karar verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** DNA, interkalasyon, naftalimit

## Determination of DNA Binding Activities of Naphthalimide Derivatives Containing Side Groups with Different Inductive Effects

<sup>1</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Zonguldak, Türkiye

Bu çalışma Creative Commons Attribution 4.0 International License ile lisanslanmıştır

### Abstract

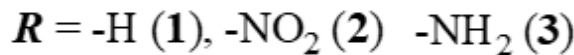
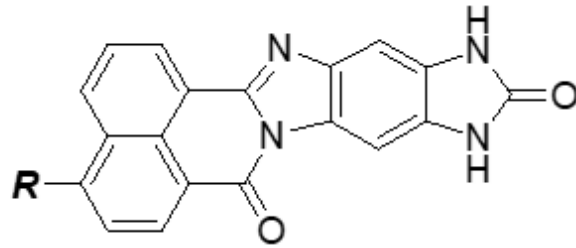
Naphthalimide derivatives appear as compounds with high biological activity in recent studies. In this regard, it is of great importance to determine the DNA interaction pathways of new derivatives and introduce them to literature. In this study, DNA interactions of naphthalimide derivatives containing different side groups were examined. It was understood by UV titration that the binding mode was intercalation. More precise information about the binding mode was obtained by performing competitive fluorescence experiments with ethidium bromide. The form changes of the compounds on plasmid DNA were examined by agarose gel electrophoresis method and the active concentration was decided.

**Keywords:** DNA, intercalation, naphthalimide

### Giriş

Heterosiklik bileşikler medisinal kimya alanında birçok uygulama alanına sahip önemli bir ligant grubudur. Bu türevler gösterdikleri antifungal, antikanser, antibakteriyel ve antiviral gibi birçok aktiviteleri sayesinde çok ilgi çekmektedir [1-4]. Günümüzde kullanılan heterosiklik kemoterapik

ajanların büyük kısmı DNA'ya bağlanan ilaçlardan oluşmaktadır [5, 6]. Küçük heterosiklik bileşiklerin DNA bağlanma aktivitelerinin incelenmesi yeni antikanser ajanların geliştirilmesinde önemli bilgiler sağlayacaktır. Naftalimit temelli bileşikler, aynı anda hem florofor hem de  $\pi$ -elektronları yoksunu bir aromatik sistem içerdiklerinden dolayı yeni antikanser ajanların geliştirilmesi için iyi aday moleküllerdir [7-10]. Naftalimitler iyi birer DNA interkalatörler ve topo II enzimini inhibe edebilmektedirler [11]. Bu tür bileşiklerin biyolojik çalışmaları incelendiğinde, bileşiklerin DNA hasarı yapmadan DNA'yı hedefleyebildikleri görülmüştür. Bu durum potansiyel antikanser ajanların yan etkilerini azaltmaktadır [12]. Naftalimitlerin farklı pozisyonlar üzerinden modifiye edilmesi yan etkilerin düşürülmesi için etkili bir yoldur [13, 14]. Hatta naftalen halkası üzerindeki 4-pozisyonundan yapılan sübstituent değişimlerinin antitümör aktivite üzerinde anahtar konumda olduğu anlaşılmıştır [9, 15]. Bunun yanında anhidrit grubu üzerinden eklemenecek yeni halkalar, naftalimit bileşiğinin yüzey alanını genişleterek interkalasyon yapma yeteneğini artıracaktır. Bu çalışma kapsamında daha önce sentezlenerek literatüre kazandırılmış [16], geniş  $\pi$ -elektron dağılımına sahip ve 4-pozisyonu üzerinden farklı indüktif etki gösterebilecek fonksiyonel grup içeren 3 naftalimit türevinin (Şekil 1) DNA bağlanma aktivitelerinin belirlenerek düşük yan etkiye sahip olabilecek yeni antikanser ajanlar olarak önerilmesi amaçlanmıştır.



*Şekil 1. Çalışma kapsamında DNA bağlanma aktiviteleri incelenen bileşikler*

## **Materyal ve Metot**

### **Materyaller ve Cihazlar**

Tüm reaktifler ve çözücüler ticari olarak alınmıştır ve aksi belirtilmedikçe daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır. Dana timus DNA'sı (CT-DNA, Sigma'dan satın alınmıştır) çözeltileri 100 mM KCl, 10 mM Tris (pH 7,5) tampon içerisinde hazırlanmıştır. DNA çözeltilerinin konsantrasyonu 260 nm dalga boyunda spektroskopik olarak belirlenmiştir ( $\epsilon=6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). UV-Vis absorpsiyon ölçümleri Varian Cary 100 spektrofotometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yatay elektroforez çalışmasında Thermo Electron Corporation EC-330 Midicell Primo sistemi kullanılmıştır. Emisyon spektrumları PerkinElmer LS55 spektrofluorometre kullanılarak kaydedilmiştir.

## **DNA Bağlanma Aktivite Çalışmaları**

### ***UV-Vis Absorpsiyon Titrasyonları***

Bileşiklerin çözeltileri, minimum miktarda DMSO içerisinde çözüldükten sonra Tris-HCl (pH 7.5) kullanılarak 20 µM konsantrasyona seyreltilerek hazırlanmıştır. Daha sonra bileşiklerin UV-Vis spektrumu kaydedilmiş ve 1.25 mM ct-DNA çözeltisinden 2 µl'lik porsiyonlar halinde bileşik çözeltisi üzerine eklenerek spektrum tekrar kaydedilmiştir. Titrasyona spektrumda değişiklik görülmeyinceye kadar devam edilmiştir.

### ***Emisyon Titrasyonları***

Bileşiklerin etidyumbromür (EB) ile yarışmalı olarak DNA'ya bağlanma kapasiteleri floresans spektroskopisi ile incelenmiştir. DNA-EB kompleks çözeltisi DNA:EB oranı 50:1 olacak şekilde hazırlanmış ve etkileşimin tamamlanması için 27 °C sıcaklıkta 30 dakika bekletilmiştir. Daha sonra 427 nm dalgaboyunda uyarılarak emisyon spektrumu kaydedilmiştir. Bileşiğin DNA baz çiftleri arasından EB moleküllerini çıkarma gücünü ölçmek için 1 µl'lik porsiyonlar halinde 1 mM stok bileşik çözeltisinden eklenerek spektrum tekrar kaydedilmiştir.

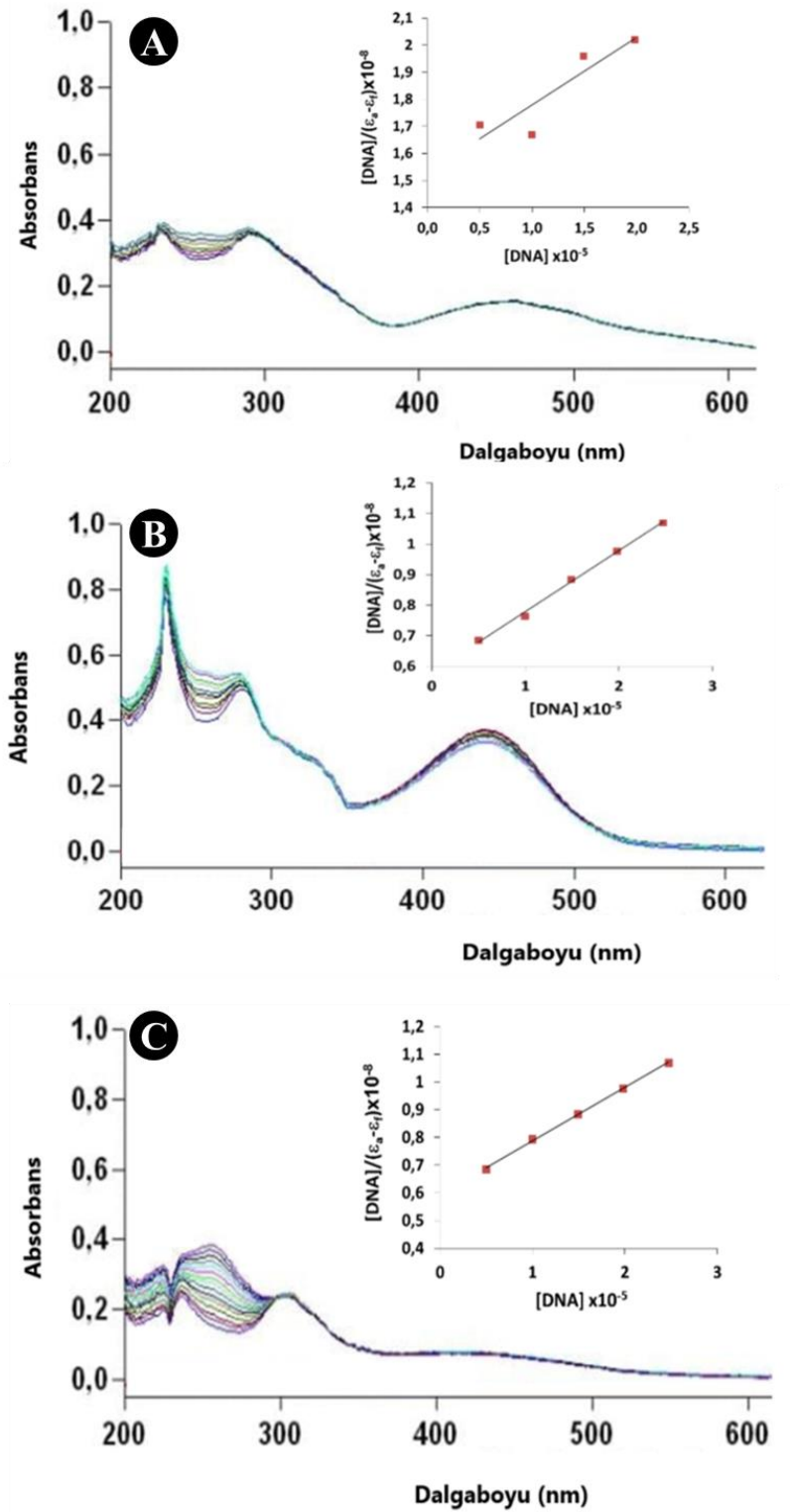
### ***Agaroz Jel ile DNA Kırılma Çalışmaları***

Jel elektroforez çalışmaları TBE tamponu içerisinde süper sarmal plazmit DNA olan pBR322 kullanılarak %1'lik agaroz jel üzerinde gerçekleştirilmiştir. 10 µl hacme sahip reaksiyon karışımları 0.1 µg pBR322 ve farklı konsantrasyonlarda (0, 20, 40, 60, 100 ve 200 µM) 1, 2 ve 3 numaralı bileşikleri içerecek şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan karışımlar 1 saat boyunca 36 °C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Hazırlanan karışımlara 2.5 µl %0.25 bromofenol eklendikten sonra jele yüklenmiştir ve 35 V ile 4 saat boyunca elektrik akımı uygulanmıştır. Son olarak jel EB çözeltisi içerisinde boyanmış ve UV ışığı altında fotoğraflanmıştır.

## **Sonuçlar**

### ***UV-Vis Absorpsiyon Titrasyonları***

UV-Vis spektroskopisi, DNA ve küçük moleküller arasındaki etkileşimleri incelemek için sıklıkla kullanılan önemli bir yöntemdir. Elektrostatik etkileşimler, oluk bağlama ve interkalasyon gibi etkileşim türlerinin belirlenmesinde çok faydalıdır. Küçük moleküller DNA ile oluk bağlanma modu ile etkileşirken, hidrojen bağı veya van der Waals etkileşimleri oluşur ve bir nükleik asit bazı ile bir bileşik arasındaki etkileşim sonucu maksimum absorbans pikinde hiperkromizm gözlemlenir. İnterkalasyon yoluyla DNA'ya bağlanan durumlarda, genellikle hipokromizm ile birlikte batokromizm gözlenir [17]. Sabit porsiyonlar halinde ct-DNA ilavesi sonrası bileşiklere ait UV-Vis spektrumlarında 300 nm civarında interkalasyon ile uyumlu olan hipokromizm gözlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. 1 (A), 2 (B) ve 3 (C) numaralı bileşikler için UV-Vis titrasyon spektrumları

Titrasyon sonucu elde edilen değerler sayesinde bileşiklerin DNA'ya hangi kuvvetle bağlandığını gösteren bağlanma sabiti ( $K_b$ ) değerleri hesaplanmıştır.

$$[DNA] / (\epsilon_A - \epsilon_f) = [DNA] / (\epsilon_B - \epsilon_f) + 1 / K_b (\epsilon_B - \epsilon_f) \quad (1)$$

Formülde  $\epsilon_A$ ; ölçülen konsantrasyondaki sönüm katsayısı,  $\epsilon_B$ ; DNA'ya tüm bileşiğin bağlanması sonrasındaki sönüm katsayısı ve  $\epsilon_f$ ; serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısı olarak açıklanabilir. Hesaplama sonucu elde edilen bağlanma sabitleri sırasıyla  $1,75 \times 10^4$ ,  $3,05 \times 10^4$  ve  $3,32 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

### ***EB ile Yarışmalı Emisyon Titrasyonu Sonuçları***

Yarışmalı emisyon titrasyonu DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlanmış EB moleküllerinin çalışılan bileşik tarafından yerinden çıkarılmasının incelendiği bir yöntemdir. Sulu çözeltilerde EB molekülü çok düşük emisyon vermektedir. Ancak ortama DNA eklendiğinde EB molekülleri hidrofobik oldukları bilinen DNA baz çiftleri arasına yerleşerek yüksek emisyon verebilmektedir [18]. DNA'ya interkalasyon yoluyla kuvvetli bir şekilde bağlanabilen bir bileşik EB molekülünü DNA baz çiftleri arasından çıkararak emisyonda düşüşe sebep olacaktır. Şekil 3'te görüldüğü gibi EB-DNA karışımı üzerine sabit porsiyonlar halinde (1 mM'lık çözeltilerden 2  $\mu\text{l}$ ) bileşik 1 (A), bileşik 2 (B) ve bileşik 3 (C) eklenmesiyle DNA'ya bağlı EB emisyonunda belirgin düşüşler olmuştur.

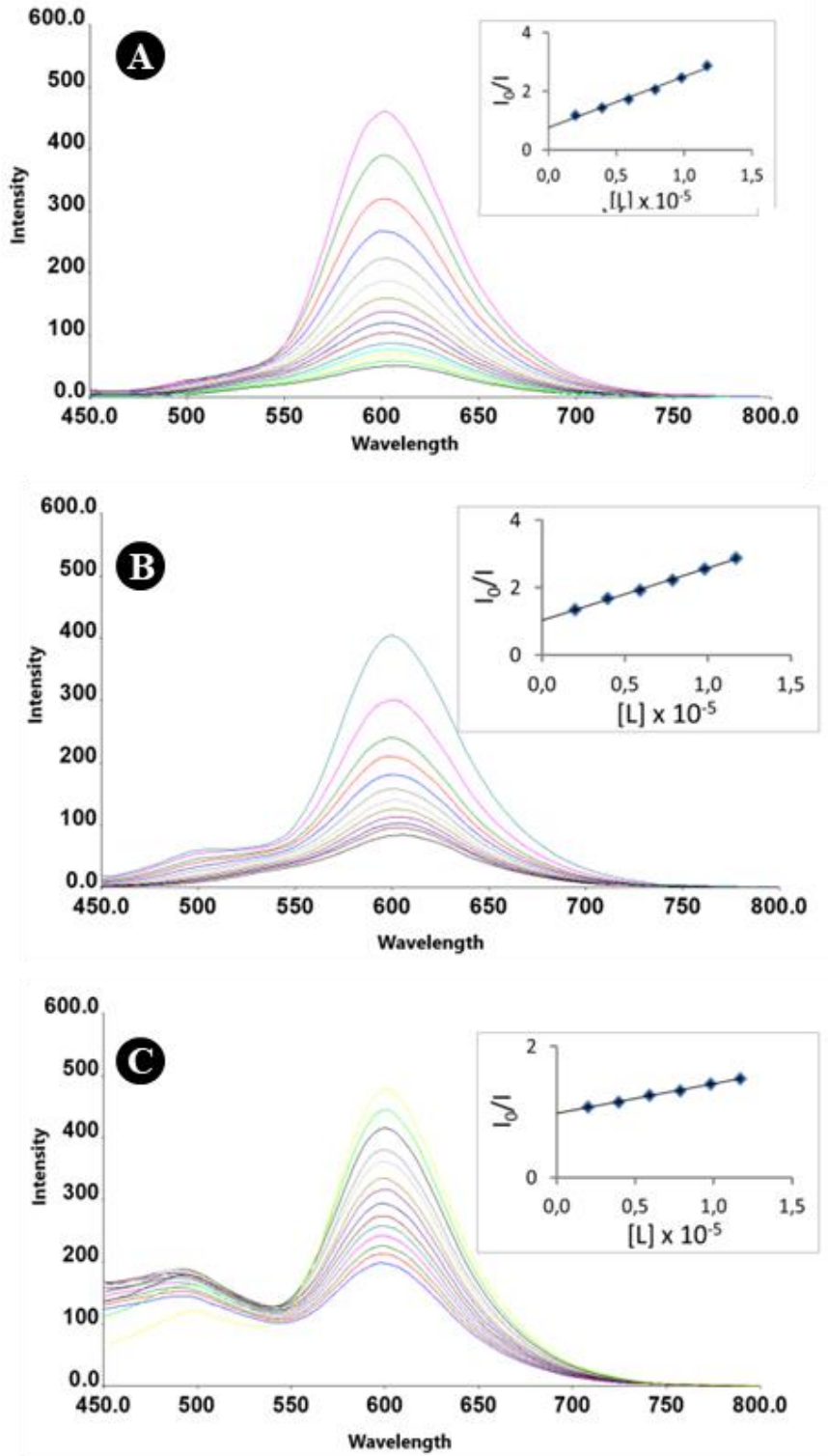
Bileşiklerin DNA bağlanma kuvvetleri aşağıdaki Stern-Volmer eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

$$F_0/F = 1 + K_{SV}[Q] \quad (2)$$

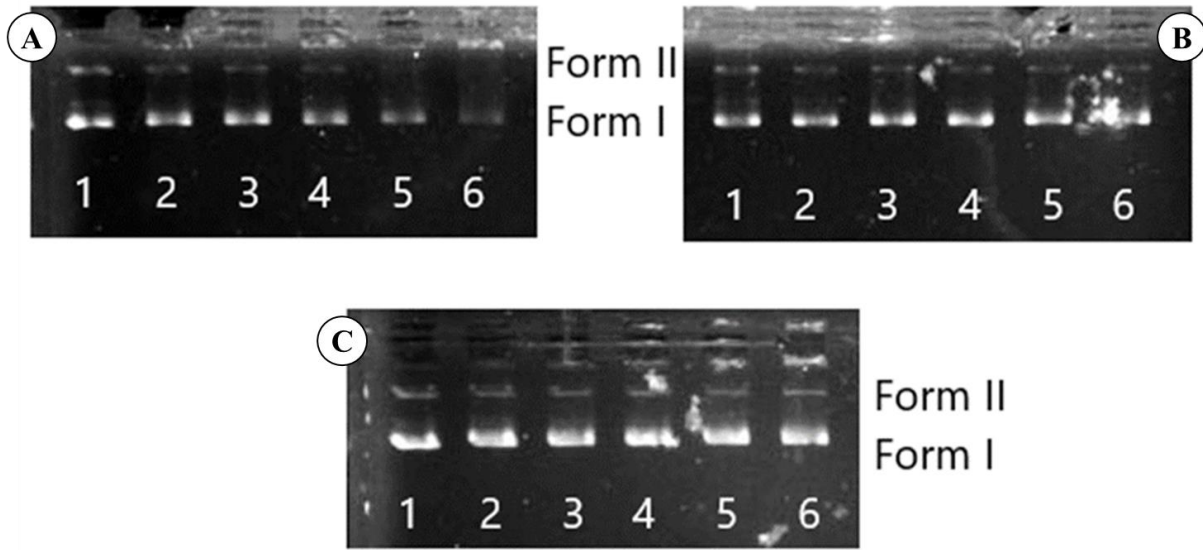
Eşitlikte  $F_0$  yarışmacı bileşik yokluğunda,  $F$  yarışmacı bileşik varlığında EB-DNA emisyonu ve  $[Q]$  ise eklenen yarışmacı bileşik konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bileşikler için  $K_{SV}$  sabitleri 1, 2 ve 3 için sırasıyla  $8,04 \times 10^4$ ,  $7,86 \times 10^4$  ve  $2,19 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Ayrıca EB-DNA emisyonunu yarıya düşürmek için gerekli olan bileşik konsantrasyonları ( $DC_{50}$ ); eklenen bileşik konsantrasyonu ( $[L]$ ) değerlerinin  $I_0/I$  değerlerine karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrusal grafiğin denkleminde "y" yerine ( $I_0/I$ ) 2 yazılarak sırasıyla 14  $\mu\text{M}$ , 12  $\mu\text{M}$  ve 45  $\mu\text{M}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuç elektron çekici grupların DNA bağlanma aktivitesine uyumludur [19].

### ***Agaroz Jel ile DNA Kırılma Sonuçları***

Bileşiklerin DNA kırma potansiyelleri pBR322 DNA ile agaroz jel elektroforez kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dairesel plazmit DNA jel elektroforez ile çalışıldığında en hızlı göç eden form süpersarmal form (form I) olacaktır. Eğer kırılma sadece bir zincirde olursa süper sarmal biraz rahatlayarak form II oluşacak ve göç yavaşlayacaktır. Her iki zincir kırıldığında ise lineer form (form III) oluşacak ve form I ve form II arasında bir göç mesafesi olacaktır [20]. Sabit miktarda (20 ng) pBR322 plazmit DNA ve artan miktarlarda (sırasıyla hat 1-6; 0, 10, 20, 50, 100, 200  $\mu\text{M}$  bileşik) içeren farklı karışımların 38°C'de 1 saat bekletilmesi sonucu elde edilen elektroforez sonuçları Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 3. 1 (A), 2 (B) ve 3 (C) numaralı bileşikler için EB ile yarışmalı emisyon titrasyonu spektrumları



**Şekil 4.** Artan oranlarda 1 (A), 2 (B) ve 3 (C) bileşikleri içeren karışımlara ait elektroforez görüntüleri

Elektroforez sonuçları incelendiğinde şekil 4A'da 4 numaralı hatta kullanılan 50  $\mu$ M bileşik 1'in form II oluşumuna sebep olduğu görülmektedir. Derişim arttıkça form I'in azalarak kaybolduğu anlaşılmaktadır. Bileşik 2 ve bileşik 3 çalışılan derişim aralıklarında plazmit DNA üzerinde herhangi bir form değişikliği oluşturmamaktadır.

### Tartışma

Çalışma kapsamında farklı indüktif etkiler gösteren fonksiyonel gruplar içeren 3 naftalimit türevinin çift sarmal DNA bağlanma afiniteleri incelenmiştir. UV titrasyonu sonuçları bileşiklerin DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermiştir. EB ile gerçekleştirilen yarışmalı çalışmalar bu bilgiyi doğrulamıştır ve  $DC_{50}$  değeri en düşük olan bileşik 2'nin interkalasyon kuvvetinin yüksek olduğu anlaşılmıştır. Elektroforez sonuçları bileşiklerin plazmit DNA üzerinde form değişikliği yapabildiğini göstermiştir. Literatür incelendiğinde elektron çekici grupların DNA kırma aktivitesini azalttığı görülmektedir [21]. Bununla uyumlu olarak elektron çekici nitro grubu içeren 2 numaralı bileşik ve çalışılan pH'ta protonlanabilen amino grubu üzerinden elektron çekici olabilecek 3 numaralı bileşik DNA formunu değiştirmezken 1 numaralı bileşikte form değişikliği görülmektedir. Hem UV titrasyon hem yarışmalı emisyon hemde elektroforez çalışması sonuçları yapılacak ileri in vitro bağlanma ve sitotoksitite çalışmaları için bileşik 1'in en iyi aday olduğunu göstermektedir.

**Teşekkür** Bu makaledeki veriler ve sonuçlar 1919B012111464 numaralı TÜBİTAK 2209-A projesi kapsamında elde edilmiştir. TÜBİTAK ve Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi'ne teşekkürlerimizi sunarız.

**Fon/Finansman Bilgileri** Bu çalışma 1919B012111464 numaralı TÜBİTAK 2209-A projesi kapsamında desteklenmiştir.

**Etik Kurul Onayı ve İzinler** Çalışma, etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerektirmemektedir.

**Çıkar Çatışmaları/Çatışan Çıkarlar** Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Yazarların Katkısı** Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır. Yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

## Kaynaklar

- [1] Zhao, S., Zhang, X., Wei, P., Su, X., Zhao, L., Wu, M., Hao, C., Liu, C., Zhao, D., & Cheng, M. (2017). Design, synthesis and evaluation of aromatic heterocyclic derivatives as potent antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 137, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.043>
- [2] Mi, Y., Zhang, J., Chen, Y., Sun, X., Tan, W., Li, Q., & Guo, Z. (2020). New synthetic chitosan derivatives bearing benzenoid/heterocyclic moieties with enhanced antioxidant and antifungal activities. *Carbohydrate Polymers*, 249, 116847. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116847>
- [3] Alblewi, F. F., Okasha, R. M., Hritani, Z. M., Mohamed, H. M., El-Nassag, M. A. A., Halawa, A. H., Mora, A., Fouda, A. M., Assiri, M. A., Al-Dies, A. A. M., Afifi, T. H., & El-Agrody, A. M. (2019). Antiproliferative effect, cell cycle arrest and apoptosis generation of novel synthesized anticancer heterocyclic derivatives based 4H-benzo[h]chromene. *Bioorganic Chemistry*, 87, 560-571. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.059>
- [4] Ravula, S., Bobbala, R. R., & Kolli, B. (2020). Synthesis of novel isoxazole functionalized pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives; their anticancer activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(6), 2535-2538. <https://doi.org/10.1002/jhet.3968>
- [5] Luo, Y., Zhou, Y., Fu, J., & Zhu, H. L. (2014). 4,5-Dihydropyrazole derivatives containing oxygen-bearing heterocycles as potential telomerase inhibitors with anticancer activity. *RSC Advances*, 4(45), 23904-23913. <https://doi.org/10.1039/C4RA02200A>
- [6] Liang, G. B., Wei, J. H., Jiang, H., Huang, R. Z., Qin, J. T., Wang, H. L., Wang, H. S., & Zhang, Y. (2021). Design, synthesis and antitumor evaluation of new 1,8-naphthalimide derivatives targeting nuclear DNA. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112951. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112951>
- [7] Dhar, S., Singha Roy, S., Rana, D. K., Bhattacharya, S., Bhattacharya, S., & Bhattacharya, S. C. (2011). Tunable solvatochromic response of newly synthesized antioxidative naphthalimide derivatives: intramolecular charge transfer associated with hydrogen bonding effect. *The Journal of Physical Chemistry A*, 115(11), 2216-2224. <https://doi.org/10.1021/jp1117773>
- [8] Sk, U. H., Prakasha Gowda, A. S., Crampsie, M. A., Yun, J. K., Spratt, T. E., Amin, S., & Sharma, A. K. (2011). Development of novel naphthalimide derivatives and their evaluation as potential melanoma therapeutics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(8), 3331-3338. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.04.058>
- [9] Braña, M. F., Cacho, M., Gradillas, A., De Pascual-Teresa, B., & Ramos, A. (2001). Intercalators as anticancer drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 7(17), 1745-1780. <http://doi.org/10.2174/1381612013397113>
- [10] Van Quaquebeke, E., Mahieu, T., Dumont, P., Dewelle, J., Ribaucour, F., Simon, G., Sauvage, S., Gaussin, J. F., Tuti, J., El Yazidi, M., Van Vynckt, F., Mijatovic, T., Lefranc, F., Darro, F., & Kiss,



- R. (2007). 2,2,2-Trichloro-N-({2-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-5-yl}carbamoyl)acetamide (UNBS3157), a novel nonhematotoxic naphthalimide derivative with potent antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4122-4134. <https://doi.org/10.1021/jm070315q>
- [11] Chen, Z., Liang, X., Zhang, H., Xie, H., Liu, J., Xu, Y., Zhu, W., Wang, Y., Wang, X., Tan, S., Kuang, D., & Qian, X. (2010). A new class of naphthalimide-based antitumor agents that inhibit topoisomerase II and induce lysosomal membrane permeabilization and apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(6), 2589-2600. <https://doi.org/10.1021/jm100025u>
- [12] Gurova, K. (2009). New hopes from old drugs: revisiting DNA-binding small molecules as anticancer agents. *Future Oncology*, 5(10), 1685-1704. <https://doi.org/10.2217/2Ffon.09.127>
- [13] Lv, J. S., Peng, X. M., Kishore, B., & Zhou, C. H. (2014). 1,2,3-Triazole-derived naphthalimides as a novel type of potential antimicrobial agents: Synthesis, antimicrobial activity, interaction with calf thymus DNA and human serum albumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(1), 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.013>
- [14] Mijatovic, T., Mahieu, T., Bruyère, C., Nève, N. D., Dewelle, J., Simon, G., Dehoux, M. J. M., Aar, E. V. D., Haibe-Kains, B., Bontempi, G., Decaestecker, C., Quaquebeke, E. V., Darro, F., & Kiss, R. (2008). UNBS5162, a novel naphthalimide that decreases CXCL chemokine expression in experimental prostate cancers. *Neoplasia*, 10(6), 573-586. <https://doi.org/10.1593/neo.08290>
- [15] Ott, I., Xu, Y., Liu, J., Kokoschka, M., Harlos, M., Sheldrick, W. S., & Qian, X. (2008). Sulfur-substituted naphthalimides as photoactivatable anticancer agents: DNA interaction, fluorescence imaging, and phototoxic effects in cultured tumor cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(15), 7107-7116. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.052>
- [16] Yıldız, U. (2021). Synthesis and antioxidant activities of novel naphthalimide derivatives. *Kocaeli Journal of Science and Engineering*, 4(1), 51-58. <https://doi.org/10.34088/kojose.816212>
- [17] Lerman, L. S. (1961). Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. *Journal of Molecular Biology*, 3(1), 18-IN14. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80004-1)
- [18] Baguley, B. C., & Le Bret, M. (1984). Quenching of DNA-ethidium fluorescence by amsacrine and other antitumor agents: a possible electron-transfer effect. *Biochemistry*, 23(5), 937-943. <https://doi.org/10.1021/bi00300a022>
- [19] Cusumano, M., Di Pietro, M. L., & Giannetto, A. (1999). Stacking surface effect in the DNA intercalation of some polypyridine platinum(II) complexes. *Inorganic Chemistry*, 38(8), 1754-1758. <https://doi.org/10.1021/ic9809759>
- [20] Barton, J. K., Danishefsky, A., & Goldberg, J. (1984). Tris (phenanthroline) ruthenium (II): stereoselectivity in binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 106(7), 2172-2176. <https://doi.org/10.1021/ja00319a043>
- [21] Wang, W., Young, A., Kim, G., & Kim, S. K., (2015). Oxidative DNA cleavage by Cu(II) complexes: Effect of periphery substituent groups. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 153, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.015>